

HEMINEURIN

PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN UND KLINISCHE ANWENDUNG

von

Elfriede Gutta Zuber

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0109

HEMINEURIN

PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN UND KLINISCHE ANWENDUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt

von

Elfriede Gutta Zuber

aus Reichenberg

MAINZ 1966

Dekan: Prof. Dr. J. Borneff
Referent: Prof. Dr. R. Frey
Tag der mündl. Prüfung: 21. Juli 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz/Rh.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Geschichtliches	1
2.	Chemie	1
3.	Toxikologie	2
4.	Abbau und Ausscheidung	3
5.	Pharmakologie	4
5.1	Tierexperimentelle Untersuchungen	4
5.2	Untersuchungen am Menschen	7
6.	Die Therapie mit Hemineurin	8
6.1	in der Psychiatrie	8
6.2	in der Anaesthesiologie	17
7.	Diskussion	22
8.	Zusammenfassung	25
9.	Literaturverzeichnis	26
10.	Verzeichnis der Abbildungen	29

Hemineurin

pharmakologische Grundlagen und klinische Anwendung

1. Geschichtliches

Die französischen Forscher CHARONNAT, LECHAT und CHARETON (5) berichteten 1953 erstmalig über die Entstehung von Schockzuständen nach intravenöser Injektion von Thiamin (Aneurin, Vitamin B₁) im Tierversuch (3, 21, 30, 33).

Experimentelle Untersuchungen bewiesen einen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Molekülanteilen des Thiamins in ihrer pharmakodynamischen Wirkung. MOURIQUAUD (22) konnte diese Beobachtung beim Studium der Vestibulärchronaxie an der Taube bestätigen.

Vitamin B₁ besteht aus einem Pyrimidin- und Thiazolring (siehe Strukturformeln nach S. 2).

Es gelang, diese beiden Ringe zu isolieren und getrennt zu untersuchen (5). Dabei stellte sich heraus, daß die Schockwirkung ausschließlich auf den Pyrimidinanteil des Thiamins zurückzuführen war, wohingegen der Thiazolan- teil anticonvulsive Eigenschaften zeigte und direkt hemmend auf den Effekt des Pyrimidins wirkte. Diese Tatsache regte zu weiteren Untersuchungen der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften an, um die Möglichkeiten einer therapeutischen Ausnutzung der Substanz herauszufinden, wobei speziell die Wirkung des Thiazols ins Auge gefaßt wurde.

2. Chemie

Der Thiazolanteil des Vitamin B₁ ist chemisch: 4-Methyl- β -5-oxy-Thiazol (siehe Strukturformeln nach S. 2), eine farblose, alkalisch reagierende Flüssigkeit. Seine Struktur läßt viele chemische Veränderungen zu. Es sei hier nur die Formel des Derivates mit den günstigsten pharmakologischen Eigenschaften angeführt (siehe Strukturformeln nach S. 2). Das Hydroxyl wurde durch ein Chloratom ersetzt.

Es ist eine alkalisch reagierende Flüssigkeit. Seine Salze sind weiße kristalline Verbindungen mit charakteristischem Geruch und Geschmack. Durch seine Flüchtigkeit und hygroscopischen Eigenschaften instabil, mußte für die

pharmazeutische Anwendung eine Verbindung mit möglichst großer Stabilität gefunden werden. Als diese stellte sich das Äthan-Disulfonat (siehe Strukturformeln nach S. 2) oder SCTZ genannt heraus.

Dieses Salz ist leicht wasserlöslich und reagiert stark sauer. Eine 2 %ige Lösung hat einen pH-Wert von 2,9. Diese Verbindung wurde pharmakologisch geprüft und von LABORIT (19) 1957 in die Klinik eingeführt.

3. Toxikologie

Die toxikologischen Eigenschaften wurden von CHARONNAT und Mitarbeitern (7) ermittelt. Mit einer 2 %igen Lösung, intravenös injiziert, wurde für die Maus eine LD_{50} zu 236 mg/kg Körpergewicht gefunden. Diese Untersuchungsergebnisse wurden nach der Formel von BEHRENS und KÄRBER errechnet:

Dosis (mg/kg)	175	200	225	250	275
Anzahl der Tiere	10	10	10	10	10
Anzahl der toten Tiere	3	4	5	8	10
a	25	25	25	25	
b	3,5	4,5	6,5	9	
a x b	87,5	112,5	162,5	225	

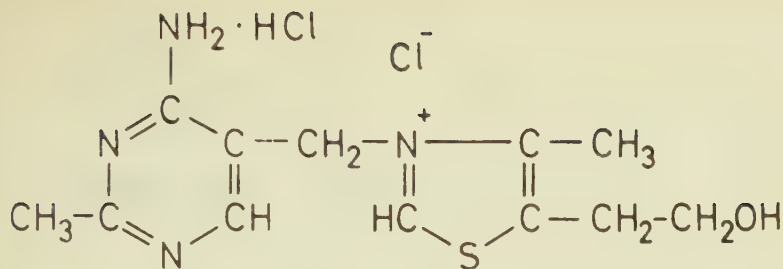
$$\Sigma(ab) = 387,5$$

$$LD_{50} = 275 - \frac{387,5}{10} = 275 - 39 = 236$$

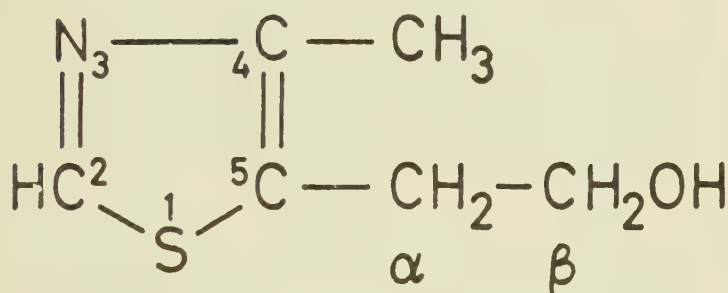
$$LD_{50} = 236 \text{ mg/kg} \quad (7)$$

Die kleinste tödliche Dosis für das Kaninchen wurde mit 635 mg/kg Körpergewicht bestimmt. Einen beachtlichen Einfluß auf die Toxizität hat die Höhe der Konzentration der Lösung. Folgende Durchschnittswerte für die minimal letal Dosis in Konzentrationsabhängigkeit stellten sich heraus:

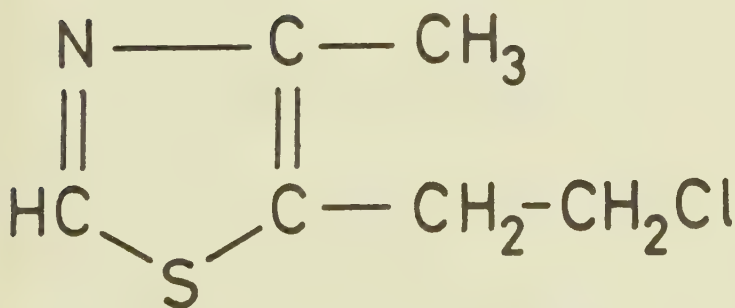
- 2 %ige Lösung = 635 mg/kg
- 3 %ige Lösung = 365 mg/kg
- 4 %ige Lösung = 125 mg/kg
- 5 %ige Lösung = 58 mg/kg



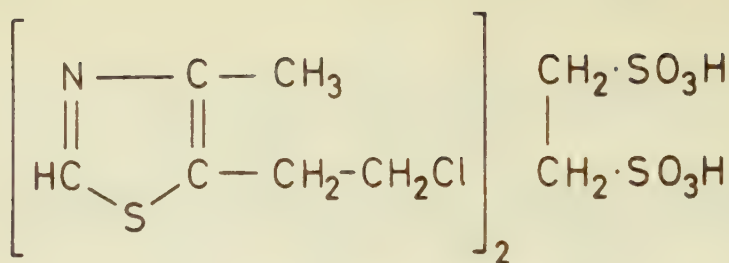
Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin)



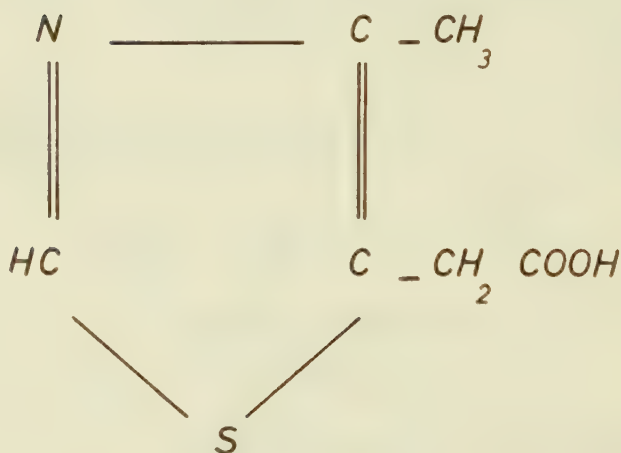
4-Methyl- β -5-oxy-Thiazol



4-Methyl- β -5-Chloräthyl-Thiazol oder CTZ



Äthan-Disulfonat oder SCTZ (Hemineurin[®] bzw.
Distraneurin[®])



4-Methyl-5-Thiazol-Essigsäure

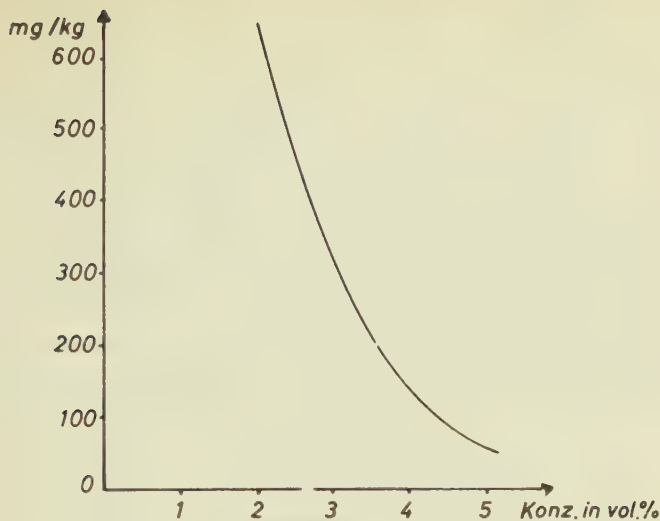


Abb. 1 Durchschnittliche MLD in mg/kg
(langsame intravenöse Infusion bei Kaninchen) (7)

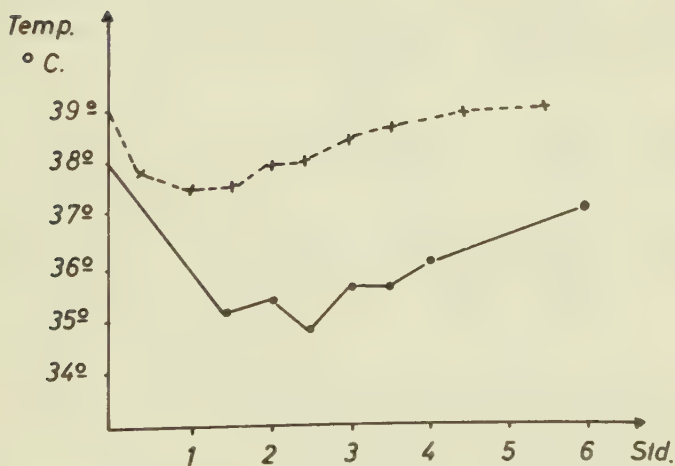


Abb. 2 Durchschnittliche rectale Temperatur bei Ratten
nach oraler und intravenöser Gabe von SCTZ (8)

— = Durchschnitt d. rect. Temp.
b. 6 Ratten nach oraler Gabe v.
SCTZ (100 mg/kg)

- - - = Durchschnitt d. rect. Temp.
b. 10 Kaninchen n. intravenöser
Injektion SCTZ (100 mg/kg)

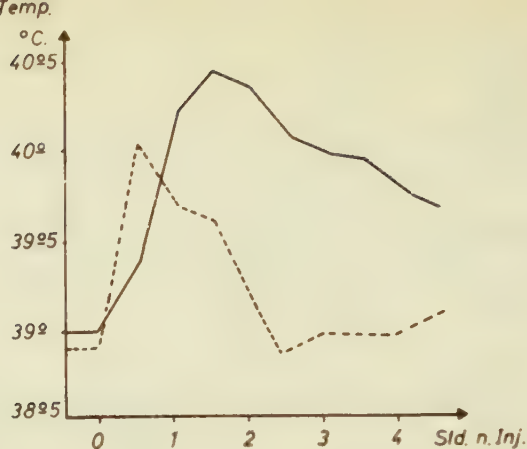


Abb. 3 Hyperthermie durch Antigonococcenvaccin erzeugt in Kombination mit SCTZ (8)

— = Hyperthermie durch Antigonococcenvaccin erzeugt
 - - - = Hyperthermie durch das Vaccin in Kombination mit SCTZ erzeugt

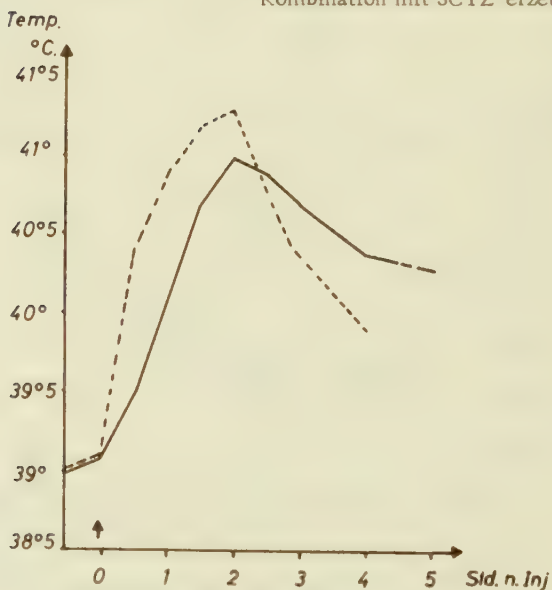


Abb. 4 Hyperthermie nach Dinitrophenol in Kombination mit SCTZ erzeugt (8)

— = Hyperthermie beobachtet nach Dinitrophenol
 - - - = Hyperthermie beobachtet, nachdem SCTZ vor Dinitrophenol

Abbildung 1 soll die Abhängigkeit der Toxizität von der Höhe der Konzentration veranschaulichen.

Die kleinste letale Dosis für eine 5 %ige Lösung war 58 mg/kg. Im Vergleich mit Pentobarbital in einer 2 %igen Lösung war die Toxizität von Hemineurin 20 mal niedriger. Die Geschwindigkeit der Injektion wurde unabhängig vom Volumen konstant gehalten (10 mg/kg/min). Der Tod der Tiere trat durch Atemlähmung ein. Die regelmäßige Verabreichung von Hemineurin über längere Zeit rief keine toxischen Erscheinungen hervor. Die histo-pathologischen Untersuchungen der inneren Organe zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Veränderungen.

4. Abbau und Ausscheidung

Über den Abbau und die Ausscheidung wurden erste Ergebnisse von IMAI und Mitarbeitern (18) bekannt, die ihre Untersuchungen mit S^{35} -gekennzeichnetem CTZ ausführten, das dem Alkohol des Thiazolanteiles von Vitamin B_1 entspricht.

ALLGÉN und Mitarbeiter (1) befaßten sich mit der Verteilung im Gewebe, sowie mit dem Stoffwechsel und der Ausscheidung von Hemineurin. Auch hier wurde der Thiazolring mit S^{35} gekennzeichnet. Als Versuchstiere dienten Mäuse und Ratten, denen die Substanz intravenös, subcutan und auch oral verabreicht wurde.

Die Radioaktivität wurde mittels Papierelektrophorese und 2-dimensionaler Papierchromatographie untersucht.

Höchste Aktivität wurde im Blut, den Nebennieren und den sekretorischen Organen gefunden. Die Ausscheidung erfolgte schnell über die Niere, Leber und Gallenwege, sowie Eingeweide. Nach 24 Stunden waren bereits 85 - 95 % der Aktivität nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 1 (nach ALLGÉN und Mitarbeitern)(1)

Tier Nr.	subcutan verabreicht			oral verabreicht	
	R_2	R_3	R_4	R_7	R_8
Urin %	89	79	69	96	81
Faecalien %	2	6	13	7	17
Gesamtausscheidung %	91	85	82	103	98

Der Hauptanteil wurde über die Niere eliminiert und erschien in Form seines Stoffwechselproduktes 4-Methyl-5-Thiazollessigsäure (siehe Strukturformeln nach S. 2).

Ein kleinerer Teil wird wahrscheinlich via Leber-Gallenwege durch den Kot ausgeschieden. Ein weiteres Stoffwechselprodukt ließ sich in niedriger Konzentration im Urin nachweisen und schien eine Verbindung von Methyl-Thiazollessigsäure mit einer Aminosäure zu sein, wobei anzunehmen ist, daß es sich um Glutamin handelte.

Nach oraler Gabe wurde Hemineurin schnell und komplett vom Darm resorbiert. Neben dem Blut speicherte nur noch die Nebenniere in höherer Konzentration. Ein Unterschied zwischen Mark und Rinde konnte nicht festgestellt werden. Die Elimination erfolgte in der gleichen Zeit wie aus den anderen Organen. Im Gehirn war die Verteilung auffallend niedrig ohne besondere lokale Speicherung oder Retention. Die Plazenta wurde mit leichter Verzögerung passiert, wonach die gleiche Konzentration im Feten nachweisbar wurde.

5. Pharmakologie

5.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Hemineurin wirkt antikonvulsiv, sedativ und hypnotisch.

Diese Eigenschaften wurden von CHARONNAT und Mitarbeitern (6) näher untersucht.

Die antikonvulsive Komponente (8) ließ sich experimentell an dem klassischen Modell des Elektro- und Cardiazolschocks demonstrieren.

Tabelle 2 (nach CHARONNAT, LECHAT und CHARETON)(8)

Dosis in mg/kg		Intervall zwischen SCTZ- und Cardiazol- injektion	Anzahl der Tiere		
Cardiazol s. c.	SCTZ i. p.		im Versuch	Krämpfe	Tod
85	0	—	10	9	8
85	25	10 Minuten	10	9	3
85	50	10 Minuten	10	0	0
85	50	10 Minuten	10	2	2
85	50	120 Minuten	10	8	8

Diese Versuche haben bewiesen, daß eine echte antikonvulsive Wirkung vorliegt, nur die Dauer des Effektes zeitlich sehr begrenzt erscheint. - Insulin- und Strychninkrämpfe ließen sich nicht beeinflussen.

Die Substanz wirkt hemmend auf die Hirnrinde (20). Der Effekt tritt verhältnismäßig rasch ein und ist ebenfalls von kurzer Dauer (10 - 30 Min.).

(Im klinischen Gebrauch bewährte sich Hemineurin auch bei der Behandlung des Status epilepticus) (31). Der sedative Effekt wurde an normalen, mit Amphetamin oder Amino-di-propionitril stimulierten Mäusen geprüft (8). Die Übererregbarkeit der stimulierten Mäuse ließ sich dämpfen. Die Wirkung war von kurzer Dauer, aber auch abhängig von der Höhe der verabreichten Dosis.

Tabelle 3 (nach CHARONNAT, LECHAT und CHARETON) (8)

SCTZ-Dosis in mg/kg	durchschnittliche Dauer des Ruhezustandes
25	22 Minuten
50	35 Minuten
75	55 Minuten

Die hypnotische Wirkung (8) erwies sich als abhängig von der Höhe der Dosierung. Die Dauer variierte mit der Art der verwendeten Versuchstiere und der Form der Applikation. Beim Kaninchen trat nach langsamer intravenöser Injektion von 150 mg/kg und einer Injektionsgeschwindigkeit von 100 mg/kg/min nach 4 Minuten eine muskuläre Erschlaffung ein, nach 10 Minuten verschwand der Cornealreflex für die Dauer von 33 Minuten. Der Schlaf trat unmittelbar nach der Injektion ein und hielt 70 Minuten an.

Die Wirkungsweise bei einer Versuchsgruppe von Mäusen ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 4 (nach CHARONNAT, LECHAT und CHARETON) (8)

Art d. Verabreichung	Dosis in mg/kg	durchschnittl. Schlafdauer
intravenös	100	23 Minuten
	200	92 Minuten
intraperitoneal	100	40 Minuten
	200	104 Minuten

Eine Kontrolle der rectalen Temperatur während der Versuche ergab einen hypothermischen Effekt von 3° im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Abb. 2).

Eine antipyretische Wirkung konnte nur bei Pyrogenen biologischen Ursprungs mit zentraler Wirkung erzielt werden (Abb. 3).

Gegenüber pyrogenen Substanzen mit peripherem Wirkungsmechanismus zeigte sich Hemineurin ohne jeden Einfluß (Abb. 4).

Die Atmung wurde im Experiment am Kaninchen bei schneller intravenöser Injektion von kleinen Dosen nicht bemerkenswert beeinflußt (Abb. 5). Bei langsamer Infusion von 10 mg/kg/min wurde die Atemfrequenz herabgesetzt und die Amplitude erniedrigt. Der gleiche Versuch am Hund konnte diese Ergebnisse nicht reproduzieren. - (Am Menschen ließ sich mit den gebräuchlichen Dosen die Atmung nicht beeinträchtigen) (19). Jeder periphere Reiz wurde von der Atmung registriert (8).

An Hunden, mit Apomorphin vorbehandelt, ließ sich ein hemmender Effekt auf das Brechzentrum nachweisen, der mit der Dauer der hypnotischen Wirkung synchron zu sein schien (8). Bei der Prüfung der Wirkung auf Herz und Kreislauf zeigte sich ein ähnlicher Effekt wie auf das Atemzentrum. Eine intravenöse Infusion von 50 - 100 mg/kg beim Hund verursachte eine kurzfristige Tachycardie, die von einem leichten vorübergehenden Blutdruckabfall begleitet wurde (systolisch 10 - 20 mmHg). Auf äußere Reize ließ sich die Pulsfrequenz und der Blutdruck ebenso beeinflussen wie die Atmung (17). Das autonome Nervensystem schien im Zusammenhang mit Hemineurin nach Gaben von Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin oder Nikotin bei Versuchen am Hund keine Änderung in seinen Blutdruckreaktionen zu zeigen. Ebenso blieb der Vagus und Splanchnicus unbeeinflußt. Auch eine Antihistaminwirkung blieb aus (17).

Nach LECHAT (20) hemmt Hemineurin die durch Adrenalin erzeugte reflektorische Bradycardie, ohne daß die Wirkung des Acetylcholins und die Erregbarkeit der peripheren Vagusendungen verändert würden (Abb. 6).

Die neuromuskuläre Wirkung im Tierversuch zeigte sich in Form einer gewissen Tonussenkung der glatten Muskulatur. Mit Acetylcholin oder Barium erzeugte Kontraktionen ließen sich mit Hemineurin hemmen (17). In diesem Zusammenhang erscheint der antagonistische Effekt gegenüber Neostigmin und Histamin bezüglich des Bronchialsystems erwähnenswert (9). An der quergestreiften Muskulatur wurde eine Tonusminderung beobachtet, aber kein curarisierender Effekt (17).

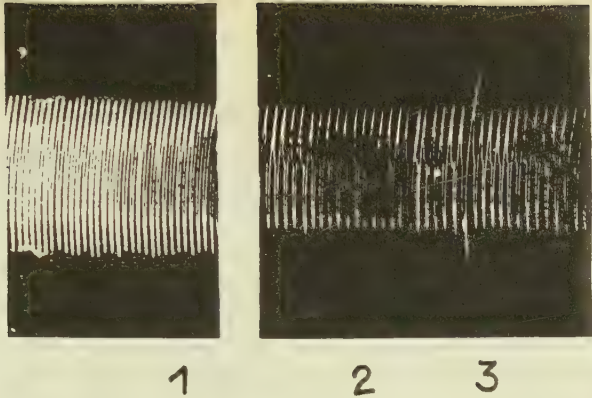


Abb. 5 Aufzeichnung der Atmung beim Kaninchen (8)

1: initiale Atmung

2: Atmung vermindert durch SCTZ

3: Schmerzreiz

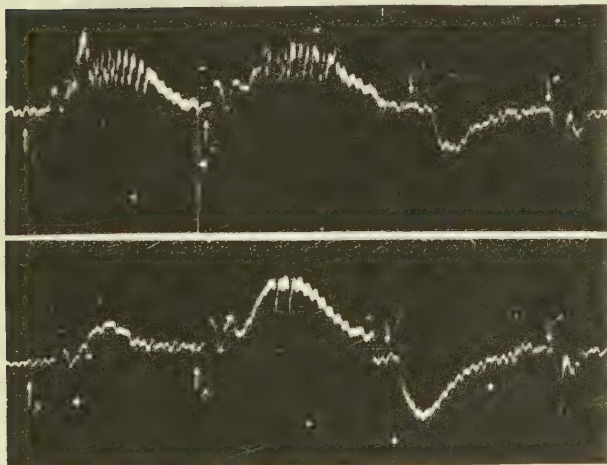


Abb. 6 Wirkung des Adrenalins (1 und 5), der Splanchnicusreizung (2 und 6), des Acetylcholins (3 und 7) und der peripheren Vagusreizung (4 und 8) auf den Blutdruck des narkotisierten Hundes vor SCTZ (oben) und nach SCTZ (unten) (20)

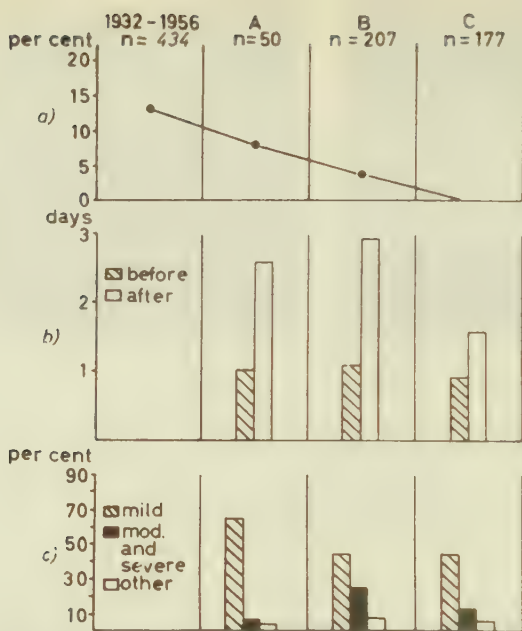


Abb. 7 Mortalität, Dauer und Komplikationen beim Delirium tremens während verschiedener therapeutischer Perioden

a) Mortalitätsrate b) Dauer des Deliriums vor und nach Beginn der Therapie c) leichte, mittlere und schwere Kreislaufkomplikationen, andere Komplikationen

A) November 1956 bis April 1957, B) Mai 1957 bis Juni 1958, C) Juli 1958 bis November 1960 (16)

Ein eindeutiger Einfluß auf das Endokrinium ließ sich bisher nicht eruieren.

Bei der Exploration der Stoffwechselwirkung, sowohl in vitro nach WARBURG, als auch in vivo am Hund ergab sich, daß der Sauerstoffverbrauch durch Hemineurin weitaus weniger herabgesetzt ist, als durch Barbiturate.

Die Elektrolytbilanz zeigte keine wesentlichen Veränderungen. Die Diurese blieb unbeeinflusst. Dadurch wurde angenommen, daß Hemineurin keine Wirkung auf den Hypophysenhinterlappen ausübt, ebenso nicht auf die Motilität der renalen Gefäße. Blasenlähmungen, so wie nach Allgemeinnarkosen treten nicht auf (19).

Weder eine analgetische, noch eine lokalanaesthetische Wirkung ließ sich in den Versuchen nachweisen.

5.2 Untersuchungen am Menschen

Diese wurden unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse unternommen, wobei sich eine weitgehende Übereinstimmung herausstellte, speziell in Bezug auf die Versuche am Hund. Vorwiegendes Interesse galt der Wirkung von Hemineurin als Sedativum, Hypnoticum und Antikonvulsivum (31).

Eine intravenös applizierte Lösung der Substanz erzeugt innerhalb weniger Minuten einen Schlafzustand, der nur kurze Zeit andauert, aber sehr tief erscheint, mit Muskeler schlaffung, abgeschwächten Reflexen und Myosis einhergeht. Dem folgt ein Übergang in einen oberflächlichen Schlaf, der dem physiologischen sehr ähnlich ist. Dieser Zustand kann mittels intravenöser Tropfinfusion beliebig lange aufrecht erhalten werden. Die Reaktion auf Schmerzreize bleibt während dessen erhalten, ohne daß dadurch der Patient erwachen würde. Nach Wiedererlangung des Bewußtseins zeigt sich eine vollkommene Amnesie. Das Elektroencephalogramm ist in seinem Verlauf sehr ähnlich dem nach Gaben von Barbituraten, was die Aufrechterhaltung eines gewissen Kontaktes zu Umgebung mit dem erwähnten Erinnerungsverlust nicht ausschließt (17). Mit Hilfe des Elektroschocks läßt sich auch der antikonvulsive Wirkungsmechanismus im EEG nachweisen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es eine Synchronisation des reticulären Systems und der Hirnrinde bewirkt (9).

Diese Wirkungsart unterscheidet Hemineurin von den Neuroplegicis, zumal diese eine besondere Wirkung auf den Hypothalamus ausüben. Nach DELAY (10) ist SCTZ ein Hypnoticum.

Die Atemamplitude steigt im allgemeinen etwas an und die Frequenz wird geringgradig beschleunigt. Jedoch konnte auch ein gegenteiliges Verhalten

beobachtet werden. Vor allem wird durch eine schnelle Injektion eine Tachycardie hervorgerufen. Meist kommt es zu einem passageren Blutdruckabfall, der systolisch durchschnittlich bei 10 - 20 mmHg liegt (31). Nachdem anfänglich mit einer 2 %igen Lösung gearbeitet wurde, die einen pH-Wert von 2,9 aufwies, kam es zu erheblichen Gefäßwandschädigungen in Form von Spasmen, Ödemen, oft gefolgt von Sklerosen der Venenwände. In einigen Fällen trat intravasal eine Hämolyse auf, die auf den niedrigen pH-Wert zurückgeführt werden mußte (17). Daher ging man schließlich auf eine 0,8 %ige Lösung über, die durch ihren höheren pH-Wert von 6,5 weitaus weniger starke Gefäßwandirritationen hervorruft. Die Substanz kann mit den meisten Medikamenten gemischt werden, ohne daß sich ein Niederschlag ausbildet (Phenothiazine, Vitamine, Insulin, Salze, Curare, Pethidin etc.) mit Ausnahme von Barbituraten, mit denen es synergistisch wirkt und sich potenziert. Ein gesteigerter Effekt zusammen mit Analgeticis konnte nicht gefunden werden. Ein Antagonismus wurde gegenüber allen zentralen Stimulantien mit corticalem Wirkungsmechanismus festgestellt, wie z.B. Coffein, Amphetamin, Niketamid, Bemigril (17).

6. Die Therapie mit Hemineurin

6.1 In der Psychiatrie

Als Therapeutikum fand Hemineurin bald Eingang in die Psychiatrie. Hier bewährte es sich bei der Behandlung von Unruhezuständen verschiedenster Genese. An der Spitze, heute als Methode der Wahl geltend, steht die Behandlung des Delirium tremens. LABORIT und Mitarbeiter (19) waren 1957 die ersten, die sich die bekannt gewordenen pharmakodynamischen Eigenschaften von SCT in der Klinik zunutze machten.

Wegen seines ausgezeichneten sedativen und hypnotischen Effektes fand es zuerst Anwendung bei der Kupierung von manifesten manischen Angstzuständen und Schlaflosigkeiten. Auf diesem Weg gelangte man zu der Einsicht, es ebenso zur Sedierung von Folgezuständen durch chronischen Alkoholismus einzusetzen. Die ersten Behandlungen wurden noch per injectionem (à 100 ml) durchgeführt, wodurch ein kurz andauernder tiefer Schlaf erzeugt wurde, der dann abflachte und eine weitere Sedierung für einige Stunden garantierte. Wurde der Patient wieder wach und delirant, erfolgte eine weitere Injektion, wonach der Patient erneut für 4 - 8 Stunden in Schlaf fiel, von dem er dann ruhig und entspannt erwachte. Um eine vollkommene Restitutio zu erlangen, mußten die Injektionen meist 3 - 4 mal wiederholt werden. Die beim Deli-

rium tremens oft erhöhten Körpertemperaturen normalisierten sich innerhalb von 2 - 3 Tagen oder schneller (25). Hemineurin hat bei der Behandlung solcher Fälle außerdem den Vorteil gegenüber den Barbituraten, daß es zu keinem Aufwachdelir kommt und somit die Schwierigkeit einer Unterscheidung zwischen Barbituratwirkung oder noch nicht vollständig abgeklungenem Alkohol-delir sich erübrigt. Eine ständige Überwachung der Patienten ist dabei unerläßlich.

Die Behandlungsversuche von Melancholien und Altersdepressionen blieben erfolglos (19). Katatone Zustände bei Schizophrenien zeigten keine Besserung im Anschluß an eine Schlafkur mit Hemineurin (29). Seine Anwendung bei der Narkoanalyse verlief günstig. Es reichten 60 ml der Lösung intravenös appliziert aus, um die Erregungszustände der Patienten zu überwinden, woraufhin sie in der Lage waren, Fragen zu beantworten. Nach FOLLIN (13) ist die Katharsis die interessanteste Wirkung von Hemineurin in der Psychotherapie. Bei der Behandlung von Epileptikern ist Hemineurin geeignet, Krampfanfälle zu durchbrechen, ihre Anzahl läßt sich jedoch nicht reduzieren (23).

Hauptdomäne des Hemineurins in der Psychiatrie bleibt die Behandlung des Delirium tremens.

Nach LABORIT (19) erschienen Veröffentlichungen von ROYER (25) und RAUCOULES (24) über die parenterale und orale Behandlung von akutem und chronischem Alkoholismus.

Nach den Erfahrungen der Verfasser (24, 25) ist eine parenterale Behandlung beim Delirium tremens meist schon wegen der Nahrungsverweigerung nicht zu umgehen. Außerdem erfordert die starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes infolge der Dehydratation durch die zentral bedingten Temperaturen bis zu 40⁰ mit profusen Schweißausbrüchen im Gefolge und den Symptomen einer schweren Encephalitis eine möglichst rasch wirkende Therapie.

Praedelirante Zustände und das Krankheitsbild des chronischen Alkoholismus, deren Hauptsymptome Tremor, psychomotorische Unruhe, Schlaflosigkeit und Angstzustände sind, wobei zu ersteren noch Wachträume zählen, lassen sich auch mittels peroraler Therapie kupieren.

Eine generelle Regel bezüglich der Dosierung, gleichwie intravenöser oder oraler Behandlung, läßt sich nicht aufstellen. Es muß jeweils von Fall zu Fall entschieden werden, abhängig vom Stadium und Schweregrad des Krankheitsbildes. RAUCOULES (24) berichtete von 5 Fällen mit Delirium tremens,

davon ein Todesfall, bei denen eine intravenöse Behandlung erforderlich wurde durch die schweren Krankheitserscheinungen. In einer Gruppe von 28 Patienten mit subacutem Alkoholdelir wurden 18 intravenös und 10 oral mediziert. Von einer weiteren Gruppe mit 26 Patienten im Praedelirium ließen sich 22 oral und 4 Fälle intravenös behandeln.

Für epileptische Alkoholiker ist Hemineurin mit seinem antikonvulsiven Wirkungsmechanismus erst recht das Mittel der Wahl. Nach Darstellung von RAUCOULES (24) konnte der Status epilepticus durchbrochen werden mittels intravenöser Verabreichung. Epileptische Symptome ließen sich auch durch orale Therapie beherrschen. In jedem Falle wurde die intravenöse Behandlung so bald wie möglich von der oralen abgelöst, die dann in absteigender Dosierung ausgeschlichen wurde. Danach erschien die psychische Verfassung der Patienten wieder normalisiert, woraufhin sie einer anschließenden Psychotherapie zugänglicher wurden.

Als Komplikation trat bei 6 Patienten nach intravenöser Behandlung eine bronchiale Hypersekretion mit Ateminsuffizienz und Cyanose auf, was vom Verfasser (24) als allergische Reaktion aufgefaßt wurde. Er kuptierte mit "Multergan" (Trimethyl-amino-2-propyldibenzo-p-thiazin) intramuskulär, dessen anticholinergische Wirkung die Trockenlegung des Bronchialsystems garantieren soll. Die orale Therapie rief keine Nebenwirkungen hervor. Es traten weder Verdauungsschwächen, noch dyspeptische Beschwerden auf, auch blieb die Passage unbeeinflußt.

Nach den französischen Wissenschaftlern befaßten sich in Schweden GIACOBINI (16), SALUM (26) und ÅSANDER (2) mit der Behandlung von Alkoholikern mittels Hemineurin.

GIACOBINI und SALUM (16) berichteten 1961 über 427 Fälle und legten den therapeutischen Erfolg in den nachstehenden Diagrammen (Abb. 7) anschaulich dar. Es wurde mit den Therapiemöglichkeiten der vergangenen Jahre, zurück bis 1932 ein Vergleich gezogen.

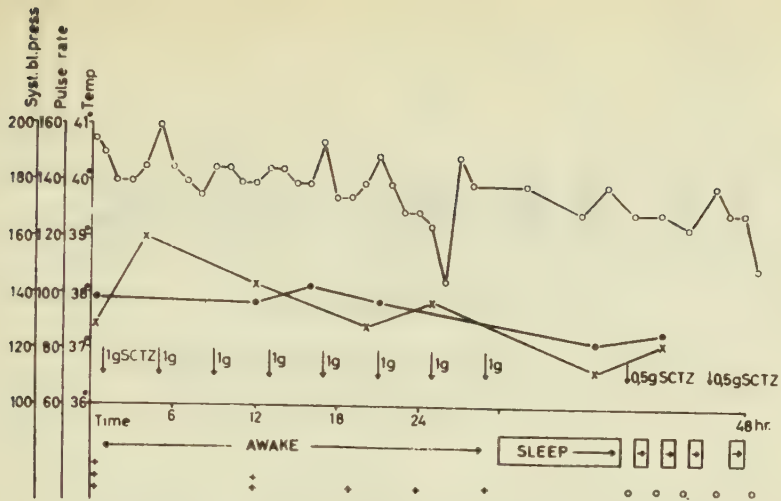


Abb. 8 Veränderung der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdruckes, der rectalen Temperatur und des geistigen Zustandes eines Patienten im Delirium tremens mit SCTZ oral behandelt (16)

o systol. Blutdruck + Grad d. Verwirrung u.
 x Pulsfrequenz + → + → 0 Unruhe
 e Temperatur

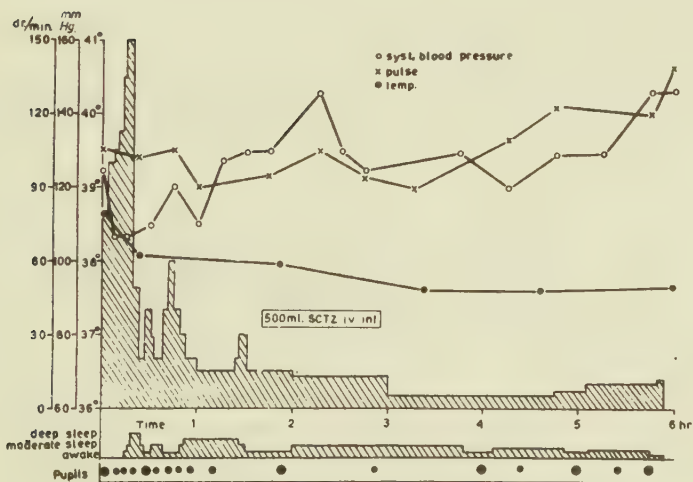
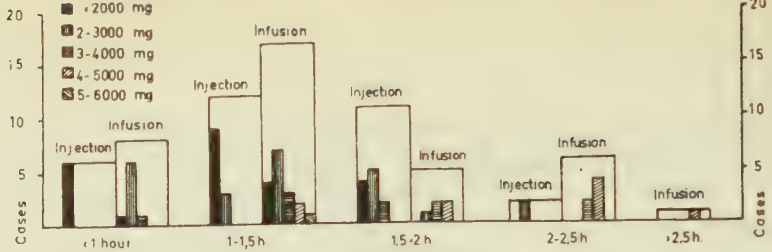


Abb. 9 Veränderungen der Pulsfrequenz, des Blutdruckes, der rectalen Temperatur, der Schlafentie und Pupillengröße bei einem Patienten im Delirium tremens behandelt mit einer intravenösen SCTZ-Tropf-infusion (16)

o systol. Blutdruck x Tropfenzahl Min.
 x Pulsfrequenz e Schlafentie
 e Temperatur



The total dosage (mg) of Hemineurin
correlated to the duration of the operation (68 cases).

Abb.10 Gesamtdosis (mg) von Hemineurin im Verhältnis zur Dauer der Operation (68 Fälle) (15)

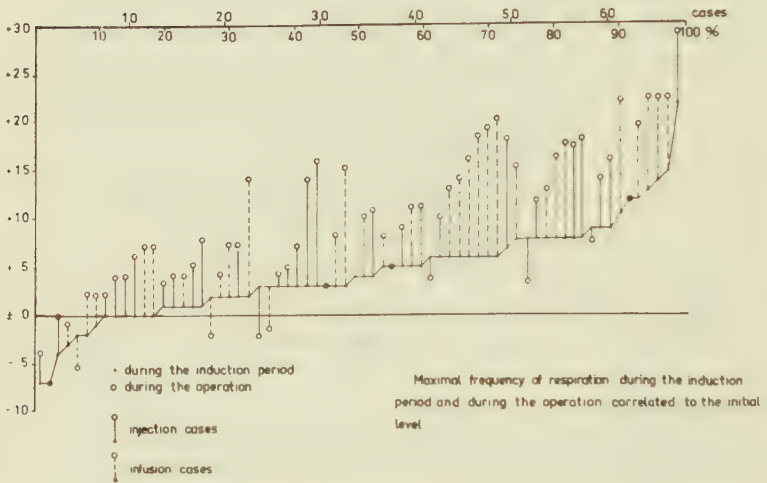


Abb.11 Maximale Atemfrequenz während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zum Ausgangswert (15)

Tabelle 5

Beschreibung des Materials in den verschiedenen Perioden

Anz. d. Fälle in d. Perioden	durchschn. Alter	Komplika- tionen (%)	DTII+DTIII (%)	Dauer d. DT vor d. Aufnahme (Tage)
Insges. 434	47,9	50	48	0,99
A 50	48,6	49,3	48,3	1,07
B 207	46,7	51,9	36,2	0,90
C 177		50,5	43,3	0,99

(16)

Während der ersten Periode (A) November 1956 bis April 1957 erfolgte die Behandlung mit Morphin oder Barbituraten und Elektroschock mit Succinylcholin. In der zweiten Periode (B) Mai 1957 bis Juni 1958 wurden Phenothiazine und Hydroxidione angewendet. Im dritten Abschnitt (C) Juli 1958 bis November 1960 wurde das Delirium tremens mit SCTZ behandelt.

Das eklatante Ergebnis dieser Therapie war der Abfall der Mortalitätsrate von 14 auf 0 %. Außerdem konnte die Dauer des Deliriums verkürzt werden und eine Progredienz ließ sich verhindern. Die Behandlung wurde teils oral, teils per injectionem und teils per Infusion durchgeführt. Oral wurden 0,5 - 7,5 g/die gegeben. Mit den intravenösen Injektionen wurden jeweils innerhalb von 2 - 5 Minuten 0,5 - 2,0 g verabreicht und das 2 - 3 mal pro Tag. Bei der Infusionstherapie wurden während 3 - 8 Stunden maximal 10 g in einer 2 %igen Lösung infundiert. Mit 60 - 120 Tropfen/min wurde begonnen und sobald der Patient schlief (innerhalb von 5 - 15 Minuten) die Tropfzahl kontinuierlich reduziert, bis ein oberflächlicher Schlaf aufrechterhalten wurde. Die Art der Verabreichung, die Dosis und die Dauer der Therapie wurden stets abhängig gemacht von dem Allgemeinzustand, dem Körpergewicht, dem Grad des Unruhezustandes und der Reaktion des Patienten auf die begonnene Therapie. Die durchschnittliche Menge betrug 4 - 5 g innerhalb von 3 - 8 Stunden zu Beginn der Behandlung, um eine ausreichende Sedierung bzw. Schlaf zu garantieren. Blutdruck, Puls und Atmung, sowie die Temperatur wurden in Zeitabständen von 5 - 15 Minuten kontrolliert. Eine Übersicht hierzu soll Abbildung 8 und 9 vermitteln.

Behandlung lag bei etwa einer Woche. Die Symptome, die sich aus Angst, Depressionen, Unruhe, Schlafstörungen, Tremor, Appetitlosigkeit und Reizbarkeit bis zur Aggressivität zusammensetzten, ließen sich in 80 - 90 % vollständig beheben oder deutlich bessern. Die Patienten wurden danach einer Psychotherapie zugänglich. - Nebenwirkungen wurden nur zu Beginn der Behandlung bemerkbar, wie Niesen, Prickeln in der Nase, leichter Schwindel, Schläfrigkeit oder Müdigkeit. Diese Symptome klangen wieder ab, die Behandlung brauchte in keinem der Fälle abgebrochen zu werden.

FRITSCHKA und BERGENER (14) berichteten 1964 über 40 Patienten mit Delirium tremens, die ausschließlich oral mit Tabletten zu 0,5 g behandelt wurden. Nach 2 Tabletten, ausnahmsweise auch erst nach 3 trat ein oberflächlicher Schlaf ein, der dann mit weiteren Gaben nach 1, 2, 4 bis 6 Stunden aufrechterhalten werden konnte. Man versuchte auf diesem Wege eine Über- oder Unterdosierung zu vermeiden. Nach Abklingen der akuten Symptome, wurde in absteigender Dosierung die Behandlung fortgesetzt, um ein Rezidiv zu vermeiden. Eine ausreichende Ruhigstellung trat im Verlaufe des ersten, spätestens am zweiten Behandlungstage ein, wobei sich auch das Bewußtsein allmählich wieder aufhellte. Mit Ausnahme von einigen beschriebenen Fällen, bei denen der Heilungsverlauf etwas verlangsamt vor sich ging, war dieser doch bei allen Patienten komplikationslos. Herz- und Kreislaufinsuffizienzen, Bronchopneumonien, cerebrale Komplikationen, zunehmender Marasmus wurde bei dieser Form der Behandlung nicht gesehen. Unverträglichkeiten von seiten des Magen-Darm-Traktes wurden nicht beschrieben. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß bei 2 Fällen zusätzlich eine Halluzinose bestand. Während die deliranten Symptome abklangen, blieb die Halluzinose weiter bestehen und mußte bei beiden Patienten mit Psychopharmacs kuptiert werden.

Kontrollen der Blutbilder, Leberfunktionen, Elektrophoresen, Rest-Stickstoffe, papierchromatographischer Urinbefunde ließen keine eindeutigen Veränderungen erkennen. Die EEG-Befunde wurden auch hier gleich denen nach Barbituratgaben gedeutet. Die Verfasser ziehen auf Grund der Erfahrungen, nach einer in einem Fall zu früh abgesetzten Behandlung in Betracht, daß der therapeutisch erzeugte Schlafzustand den Terminalschlaf eines vollständig abgelauteten Delirium tremens vorweg nähme. Es hatte sich gezeigt, daß das Einstellen der Therapie nach Abklingen der klinischen Symptome zu einem Rezidiv führte. Daraus wurde geschlossen, daß die Veränderungen im cerebralen Stoffwechsel noch weiter fortbestehen.

SATTES (27) berichtete über die Behandlungsergebnisse bei 33 Patienten mit Delirium tremens und 10 Fällen mit Praedelirium. Von der erstgenannten Gruppe wurden 9 Patienten mit Infusionen einer 0,8 %igen Lösung behandelt und bei 24 Fällen die Therapie oral eingeleitet.

Innerhalb von 20 - 30 Minuten wurden 200 - 300 ml infundiert bis nach 15 Minuten eine Ruhigstellung und nach 30 Minuten der erwünschte Schlafzustand erreicht war. Danach wurde die Tropfgeschwindigkeit in der üblichen Weise gedrosselt, um den Schlaf, je nach Schweregrad des Deliriums 2 - 3 Tage aufrechtzuerhalten. Auf jeden Fall so lange, bis man erfahrungsgemäß damit rechnen konnte, daß das Delirium abgeklungen war. Anschließend ging man auf orale Therapie über, oder falls nachts wieder delirante Anzeichen auftraten, wurde nochmals eine Infusion verabreicht.

Die zu Beginn der Behandlung vom Verfasser beobachtete Zunahme der Atemfrequenz und Vergrößerung der Amplitude während des Schlafes wird hervorgehoben. Der Puls war meist etwas beschleunigt, der Blutdruck fiel nicht wesentlich ab.

Auffallend erschien das Auseinandergleiten der Bulbi im Sinne eines Strabismus divergens, oft zusammen mit unkoordinierten langsamen Bewegungen. Bei drei Patienten wurde ein vertikaler Nystagmus beobachtet, der nach Abstellen der Infusion wieder verschwand, so wie diese ganzen Erscheinungen abhängig von der Höhe der Dosierung waren. Der Kornealreflex war aufgehoben, die Pupillen waren im allgemeinen verengt, in einigen Fällen aber different. Auch bei tiefem Schlaf blieb die Lichtreaktion, wenn auch schwach, erhalten. Die übrigen Reflexe waren abgeschwächt. Auch hierbei bestand eine direkte Abhängigkeit von der Tiefe des Schlafes bzw. der Tropfgeschwindigkeit der Infusion. - Nach einer paravenös gelaufenen Infusion kam es zu thrombophlebitischen Erscheinungen, die nach feuchten Umschlägen abklangen, die Venen waren wieder durchgängig.

In der zweiten Gruppe, die mit Tabletten zu 0,5 g behandelt wurden, begann man mit einer Initialdosis von 3 - 4 g. Die Sedierung trat langsam ein, bei schweren Unruhezuständen dauerte es bis zu 2 Stunden. In dieser Zeitspanne wurden bis zu 16 Tabletten gegeben. Durchschnittlich trat innerhalb von 30 Minuten die Sedierung ein, nach 45 - 60 Minuten meist plötzlich der Übergang in den Schlafzustand. Von einer schematischen Dosierung wurde abgesehen. Man nahm auch hier das Ausmaß des Unruhestadiums und den Allgemeinzustand als Richtlinie für die Weiterbehandlung. Der Schlaf wurde ebenfalls 2 - 3 Tage aufrechterhalten, bis das Delirium sicher abgeklungen

war. Die Tabletten wurden in Wasser aufgelöst verabreicht. - Ein Todesfall durch Aspiration von Mageninhalt mußte verzeichnet werden.

10 praedelirante Patienten wurden mit einer Dosis von 6 - 10 Tabletten in Schlaf versetzt. Bei 9 dieser Fälle wurde der Ausbruch des Deliriums verhindert. Bei einem war offensichtlich zu niedrig dosiert worden, wodurch es in der zweiten Nacht zum Übergang ins Delirium kam.

BÖCKER (4) beschrieb in seinem Bericht über Distraneurin die Verabfolgung der 0,8 %igen Lösung beim Delirium tremens zu Beginn der Behandlung im Strahl, bis die erforderliche Schlaftiefe erreicht war. Danach wurde die Tropfgeschwindigkeit so reguliert, daß die Patienten noch auf Schmerzreize reagierten. Bei zu schneller Infusion kam es vorübergehend zu Kreislaufdepressionen. In den ersten 24 Stunden wurden etwa 2000 ml infundiert. Am 2. und 3. Tag konnte die Menge meist auf die Hälfte reduziert werden. Nach abgeklungenen Delirerscheinungen ging man auf die orale Therapie über. Dabei wurden 4 Tage lang 3-stündlich 2 Tabletten, weitere 4 Tage 3 x 2 und die folgenden Tage 3 x 1 Tablette verabreicht. Die Wirkung wurde als fast immer sicher und verhältnismäßig schnell bezeichnet. Bei leichteren Fällen von Delirium tremens und Praedelirien wurde der oralen Therapie der Vorzug gegeben.

Zusammenfassend kann über die Anwendung von Hemineurin in der Psychiatrie gesagt werden, daß seine Hauptdomäne das Delirium tremens mit allen seinen Übergangserscheinungen ist. Im Hinblick auf interkurrent auftretende Krankheiten bei chronischen Alkoholikern offenbart Hemineurin eine neue Möglichkeit, die Gefahr eines Deliriums zu vermeiden ohne weitere Alkoholfuhr. - Es muß noch erwähnt werden, daß bei der Behandlung des Delirium tremens auf eine medikamentöse Unterstützung von Herz und Kreislauf, gleichwie auf eine Leberschutztherapie in keinem Falle verzichtet werden kann. Bei richtiger Dosierung und Anwendung treten keine Kreislaufinsuffizienzen auf.

Auch bei der Kupierung von Unruhezuständen anderer Genese spielt Hemineurin in der Psychiatrie eine Rolle. Von Interesse ist seine Wirkung in der Psychologie bzw. Psychoanalyse (13).

Allergien in Form von generalisierten Exanthemen wurden in vereinzelten Fällen beobachtet und von den Verfassern (14, 27) beschrieben. Ein Abbruch der Behandlung wegen Unverträglichkeit war in keinem Falle erforderlich. Zu Thrombophlebitiden kam es bei der Anwendung der 0,8 %igen Lösung nur nach paravenöser Infusion, die nach sachgemäßer Behandlung ohne Dauerschäden abheilte (27).

6.2 In der Anaesthesiologie

In die Anaesthesie wurde Hemineurin ebenfalls von LABORIT (19) eingeführt. Seine Eigenschaften als Hypnoticum und Sedativum versprachen auch hier Anwendungsgebiete zu eröffnen. Der kaum verminderte Sauerstoffverbrauch und die geringe metabolische Wirkung unterscheidet es wesentlich von den allgemein gebräuchlichen Anaestheticis. Außerdem entfällt die depressorische Wirkung auf das Neuroendokrinium.

Im Gegensatz zu den üblichen Narkoticis und Neuroplegicis, deren Wirkung über die Hirnrinde subcortical läuft, wirkt Hemineurin direkt auf das Reticulärsystem und darüber auf die Cortex. Die Reflexe sind dadurch etwas gesteigert, da die corticale Dämpfung wegfällt (9).

Die durch Äthandisulfonat erzeugte Bewußtlosigkeit verläuft ohne Anaesthesie und ohne Analgesie. Durch die Ausschaltung der Abwehrreflexe mittels Curare, läßt sich mit Hemineurin, womit die retrograde Amnesie herbeigeführt wird, eine echte Anaesthesie erzeugen. Um die Bedingungen zu einer Narkose zu erfüllen, ist eine ausreichende Analgesie erforderlich, die mit Hilfe eines Analgeticums, wie Pethidin oder anderen Morphinabkömmlingen erreicht werden kann. Diese Form der Kombination eignet sich für Narkosen mit Spontanatmung oder assistierter Beatmung. - LABORIT (19) zieht die Anwendung von SCTZ zusammen mit Neuroplegicis auch beim "Winterschlaf" in Betracht. Versuche, Hemineurin in Kombination mit allgemeinen Anaestheticis zu verwenden, ergaben keine Vorteile. Es zeigte sich, daß es sich nicht potenziert und somit die Barbituratmenge nicht reduziert werden konnte. Das gleiche Ergebnis zeitigte die Zusammenstellung mit Äther.

Hemineurin als Praemedikation verabreicht, erzeugt einen Zustand der Indifferenz ohne Atemdepression und vegetativer Dysregulation. Eine Einschränkung der Narkosemittel wird jedoch damit nicht ermöglicht.

Die Anwendung von SCTZ allein mit Relaxantien eignet sich nur für kleine nicht schmerzhaft Eingriffe. Im anderen Falle führte die Schmerzstimulation durch die Operation zu einer Entgleisung von Blutdruck, Puls und Atmung. Durch die Relaxation notwendig gewordene endotracheale Intubation, wird der Aufwand vergrößert für das an sich eng begrenzte Anwendungsgebiet und läßt diese Form somit wenig empfehlenswert erscheinen.

LABORIT (19) beschrieb 23 Fälle, bei denen kleine chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden. Diese Narkosen wurden mit 1,2 - 3,6 g Hemineurin eingeleitet und mit 0,1 g Pethidin intravenös für die notwendige Analgesie

gesorgt. Außerdem wurden 50 % N_2O und 80 % O_2 insuffliert. Als Praemedikation war 1 Stunde zuvor 0,05 g Promethazin und 0,1 g Pethidin gegeben worden. Postoperativ erwachten die Patienten rasch, blieben dann für 3 - 5 Stunden somnolent, waren währenddessen aber ansprechbar. Dieser Zustand wurde als großer Vorteil gegenüber Morphin angesehen.

Bei Schlaflosigkeit durch Schmerzen verursacht, erwies sich SCTZ als nutzlos. Dagegen wirkte es sicher bei Resistenz gegenüber gebräuchlichen Schlafmitteln. Dann genügten meist 3 - 5 ml intravenös, wobei bemerkt wurde, daß die intravenöse Wirkung sicherer war als die intramuskuläre Verabreichung. Als weitere Indikation, worüber der Verfasser allerdings nicht über eigene Erfahrungen verfügte, wurde die Geburtshilfe vorgeschlagen, außerdem die Behandlung der essentiellen Hypertension und Arteritis obliterans, sowie gastrointestinale Ulcera, schließlich alle Formen der Schlaflosigkeiten (mit Ausnahme der oben erwähnten) wobei speziell an solche gedacht wurde, die durch Stress-Situationen bedingt sind. - Bei der Geburtshilfe ging LABORIT (19) von der Vorstellung aus, daß die Patientin während des ganzen Geburtsvorganges schläft. Die durch die Angst bedingte unerwünschte Exalteration würde ausgeschaltet, die Uteruskontraktilität und die Atmung blieben unbeeinflusst, post partum bestünde eine Amnesie.

HUGUENARD (17) berichtete über persönliche Erfahrungen an 212 Fällen. Er betrachtet SCTZ nicht als ein Routine-Narkotikum. Bei der Versorgung einer Kopfverletzung und einer Verbrennung reichte Hemineurin allein aus. Auch ein unstillbarer Singultus ließ sich beheben. Bei schmerzhafteren Eingriffen wurde es teils mit zentralen Analgetics, wie Pethidin oder Palfium (1 - 4 mg), teils mit Infusionen von Procain, Lidocain oder Hostacain, teils mit Neuroplegicis, teils mit peripherer Analgesie kombiniert.

Die häufigste Form der Kombination war die der peripheren Analgesie, sowohl regional, als auch spinal. In diesem Zusammenhang erschien es bemerkenswert, daß durch Hemineurin das Interesse an der Lokalanästhesie wiederbelebt wurde. Ein besonderer Vorteil wurde für die geriatrische Knochenchirurgie gesehen, zumal die unbequeme Lagerung auf den orthopädischen Operationstischen in Lokalanästhesie für die Patienten unzumutbar erschien. Sein Hauptvorteil wurde wiederum in seiner geringen Toxizität und der stabilen Stoffwechselsituation gesehen. Als weiterer Vorzug wurde auch die antikonvulsive Komponente von Hemineurin geltend gemacht, da Krampfkomplicationen in Verbindung mit Lokalanästheticis sich verhüten ließen. Nachdem es keine analgetische Wirkung hat, wäre eine Kontrolle über die Ausdehnung und das Fortschreiten der Lokalanästhesie möglich.

Als Ergänzung zu neuroplegischen Drogen wurde Hemineurin vorzüglich in der Abdominalchirurgie verwendet, da es keine depressorische Wirkung auf das autonome Nervensystem hat. Aus dem gleichen Grunde wurde es als einer der besten Zusätze zum "cocktail lytic" in Erwägung gezogen. Mit einem Neuroplegicum zusammen wurde es nach folgendem Schema verabfolgt: während 20 - 30 Minuten vor der Operation

- 0,2 g Hydroxyzin oder
 - 0,4 g Meprobamat intramuskulär
- Infusion einer "PX"-Mischung (Plegicil-Xylocain):
- 30 %ige Glucoselösung 250 ml
 - Insulin 40 E
 - Plegicil 0,02 g
 - Xylocain 0,8 - 1,2 g
- zusammen mit
- Cocarboxylase 0,02 - 0,06 g
 - Pyridoxin 0,25 g
 - ATP 0,04 g

Hat der Patient etwa 1/3 dieser Mischung erhalten, wird er somnolent. Die Anaesthesie wird anschließend mit einer Infusion von 50 - 150 ml einer 2 %igen Hemineurinlösung vertieft.

Diese Methode wurde außer in der Bauchchirurgie auch bei Unterkühlungen angewendet, gemäß dem Allgemeinzustand des Patienten, der Größe und Art des Eingriffes bezüglich einer notwendigen Relaxation oder nicht. Eine endotracheale Intubation wurde in jedem Falle vorgenommen mit anschließender Hyperventilation.

Im Gegensatz zu LABORIT (19), HUGUENARD (17) und DUNDEE (11) stellte sich GABRIELSSON (15) auf den Standpunkt, daß Hemineurin allein in Kombination mit Lachgas und Sauerstoff zu verwenden sein mußte. Auf Grund einer Untersuchung von 80 Fällen, stellte er einen potenzierenden Effekt mit Lachgas fest auch hinsichtlich der analgetischen Komponente.

Bei den 80 Fällen, von denen der größte Teil über 70 Jahre war, handelte es sich in erster Linie um die operative Versorgung von Schenkelhalsfrakturen. 22 Patienten wurden mit Atropin subcutan und 58 mit Eucodal und Hyoscin praemediziert. Die Narkose wurde im Bett mit einer 2 %igen Hemineurinlösung eingeleitet. Die Injektion wurde zügig, etwa 20 ml in 30 - 60 Sekunden verabreicht, bis ein tiefer Schlaf eintrat, der Lidreflex erloschen war und der Patient auf Kneifen in der Supraclavicularregion nicht mehr reagierte.

Wurde dabei die Dosis von 1600 mg (80 ml) überschritten, so wurde der Versuch mit höheren Dosen von Hemineurin einzuleiten abgebrochen. War das beschriebene Stadium erreicht, wurde der Patient auf dem Operations-tisch gelagert und danach eine 0,8 %ige Hemineurinlösung als intravenöse Infusion angeschlossen. In dem Intervall der Umlagerung flachte der Schlaf ab, jedoch seien die Patienten nicht erwacht. Eine spätere Befragung ergab eine retrograde Amnesie. Die Infusionen wurden entweder mit 5 %iger Glucose- oder Ringerlösung verabfolgt, letztere bei Blutzuckerkontrollen. Die Patienten inhalierten bei Spontanatmung ein N_2O/O_2 -Gemisch in einem Konzentrationsverhältnis von 3:1, 5 - 2 l/min im halbgeschlossenen Kreissystem. Bei einer Gruppe von 12 Patienten (15 %) mußte die Narkose mit allgemeinen Anaestheticis wie Barbiturate oder Äther ergänzt werden. Als Ursache wurden Hypoventilation, Blutdruckanstieg während der Operation, insuffiziente Anaesthesie, akute Thrombophlebitis, auffällige Diskrepanz der Pupillen angegeben, außerdem wurde bei 3 Fällen dieser Gruppe mehr als 1600 mg SCTZ zur Einleitung der Narkose benötigt.

Von den übrigen 68 Patienten wurden 31 Fälle ausschließlich per injectionem behandelt und 37 sowohl injiziert, als auch infundiert. Bei 32 Patienten (47 %) war die Einleitungsdosis weniger als 400 mg (20 ml), 30 Fälle lagen zwischen 400 - 800 mg, 6 benötigten mehr als 800 mg. Die Gesamtdosis während der Narkose konnte in der Injektionsgruppe etwas niedriger gehalten werden als in der Infusionsgruppe. Es ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied finden zwischen der Gruppe, die nur mit Atropin und der, die mit Oxicone-Scopolamin praemediziert worden war (Abb. 10).

Der Bewußtseinsverlust trat ebenso schnell ein, wie bei der Einleitung mit Barbituraten. Es kam weder zu einer Exitation, noch zu Unruheerscheinungen. Lediglich kam es auch in einigen Fällen zu Prickeln in Nase und Rachen. Husten, Übelkeit oder Erbrechen traten nicht auf. Ebenso wurde kein Broncho- oder Laryngospasmus beobachtet.

Die Atmung reagierte stark auf periphere Reize mit Frequenzerhöhung. Nach weiterer Zufuhr von SCTZ konnte die Atemfrequenz auf den Ausgangswert zurückgeführt werden. Im allgemeinen war die Frequenz während der Operationsphase höher als in der Einleitungsphase; dies führte zu einem Abfall des Atemzugvolumens und einem Anstieg des Minutenvolumens, einschließlich des effektiven Volumens. Ein Patient wurde wegen Hypoventilation kontrolliert beatmet (Abb. 11).

Die Blutdruckwerte zeigten während der Einleitungsphase in 77 % der Fälle

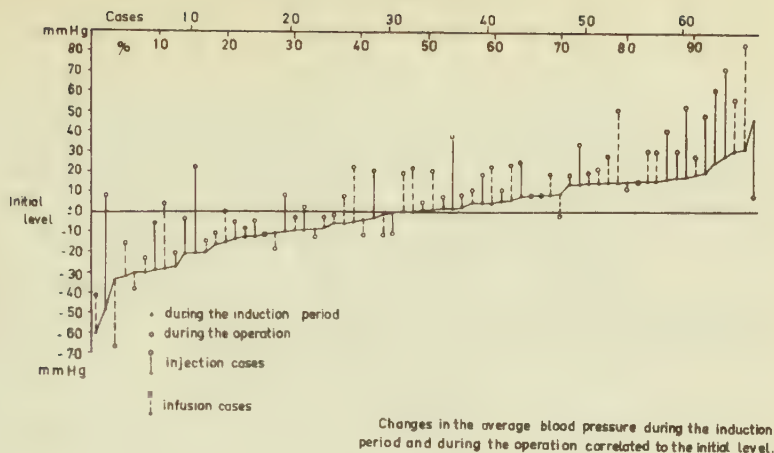


Abb. 12 Veränderungen der durchschnittlichen Blutdruckwerte während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zu den Ausgangswerten (15)

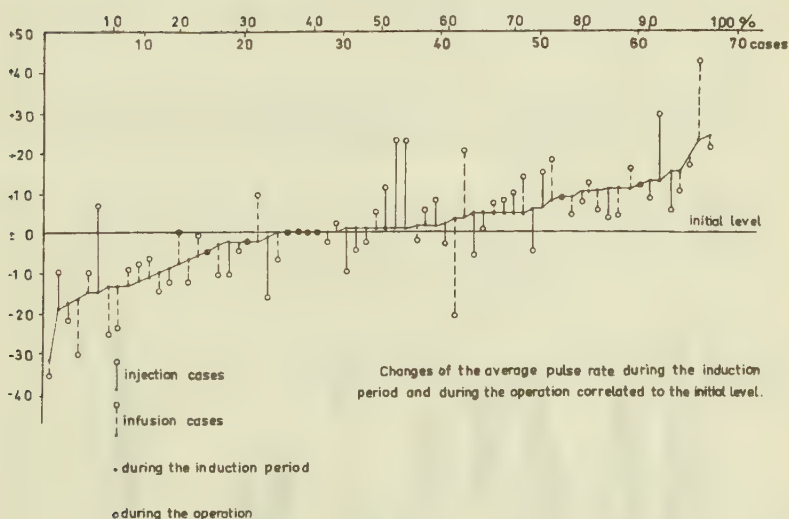


Abb. 13 Veränderungen der durchschnittlichen Pulsfrequenz während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zum Ausgangswert (15)

Changes in the blood-sugar concentration in
percentage of the fasting level

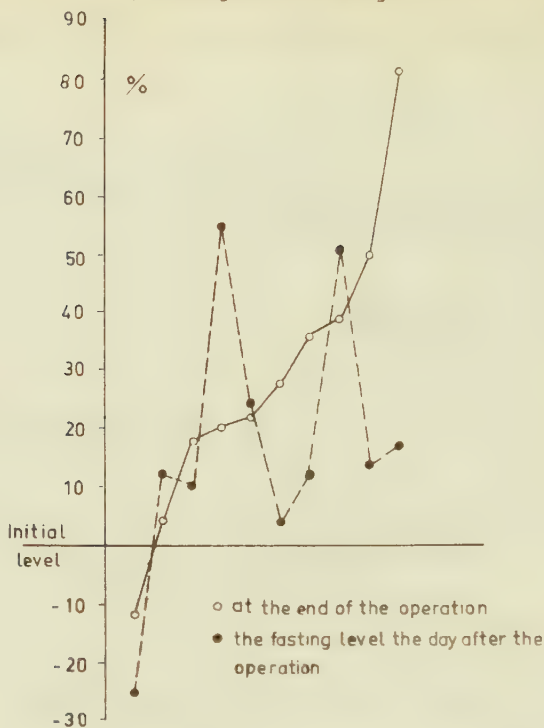


Abb. 14 Veränderungen der Blutzuckerwerte in Prozenten im Verhältnis zum Nüchternwert (15)

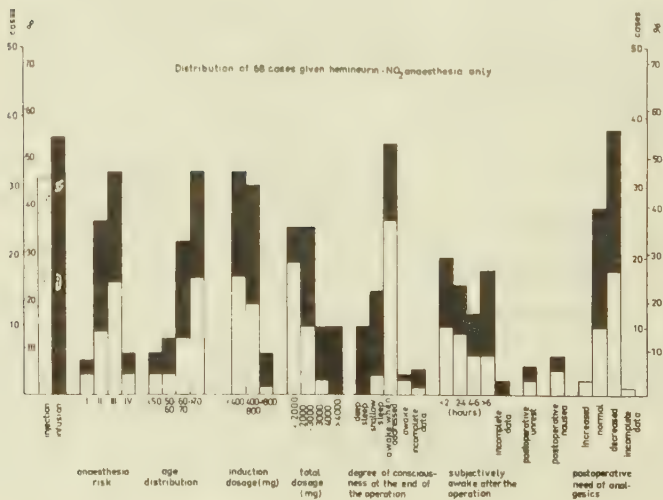


Abb. 15 Untersuchung von 68 Fällen, nur mit Hemineurin-

eine Schwankungsbreite von ± 20 mmHg, die Spitzenwerte reichten von - 60 bis + 47 mmHg. Während der Operationsphase lag die durchschnittliche Schwankungsbreite bei 59 % zwischen ± 20 mmHg, die Spitzen bei - 66 und + 82 mmHg im Verhältnis zu den Ausgangswerten. In einem Falle wurde ein blutdrucksteigerndes Medikament gegeben (Abb. 12).

Die Pulsfrequenzveränderungen lagen mit ± 10 pro Minute bei 65 % in der Einleitungsphase, in der Operationsphase bei 56 %. Spitzenwerte wurden keine angegeben. Eine Beziehung zwischen Veränderungen der Atem- und Pulsfrequenz wurde nicht festgestellt (Abb. 13).

Nach Beobachtungen des Verfassers (15) waren die Patienten der Infusionsgruppe nach Ausleitung der Narkose in einem tieferen Stadium als die Patienten der Injektionsgruppe. Außerdem mußte bei der erstgenannten Gruppe noch für die Freihaltung der Atemwege gesorgt werden. Die subjektive Erholung des Bewußtseins, die unter der Wiedererlangung des Erinnerungsvermögens verstanden wurde, trat bei der Infusionsgruppe durchschnittlich später ein, als in der Injektionsgruppe. Bezüglich des operativen Vorganges bestand in allen Fällen eine komplette retrograde Amnesie. Die Relation zwischen verabreichten Gesamtmengen und der jeweiligen Operationsdauer zeigt Abb. 10. Das Erwachen der Patienten verlief komplikationslos, bis auf 2 Patienten, die postoperativ eine leichte Unruhe zeigten. Übelkeit und Erbrechen trat am 1. postoperativen Tag in 6 Fällen (8,8 %) auf, wobei 2 davon überempfindlich auf das verabreichte Analgeticum Oxicone reagierten.

Der postoperative Bedarf an Analgeticis war nicht höher als nach den gebräuchlichen Allgemeinmarkosen. Eine akute Thrombophlebitis heilte nach einwöchiger Behandlung ab. 15 Patienten (22 %) hatten thrombophlebitische Erscheinungen, die keiner Behandlung bedurften. 11 Patienten (16,2 %) zeigten eine gewisse Empfindlichkeit an der kanülierten Vene ohne klinische Symptome. Hyperglycämien wurden in 9 von 10 Fällen während der Operation nachgewiesen. Die Anstiegswerte des Blutzuckers schwankten zwischen 4 und 82 % (Abb. 14).

Die Mortalitätsquote in der ersten postoperativen Woche lag bei 2,5 % (2 Patienten), 1 Lungenembolie (ausgegangen von den unteren Extremitäten) und 1 Bronchopneumonie, bei einem Diabetiker in sehr schlechtem präoperativen Allgemeinzustand. -

GABRIELSSON (15) räumt auf Grund seiner Versuchsergebnisse Hemineurin, im Gegensatz zu DUNDEE (11) einen sicheren narkotischen Effekt ein, ebenso eine potenzierende Wirkung mit Lachgas. Es war ihm möglich gewesen,

85 % seines Versuchsmaterials in Hemineurin-Lachgas-Sauerstoff-Anaesthesie ohne zusätzliche Analgetica oder Sedativa zu operieren. Dagegen wurde ebenfalls keine potenzierende Wirkung mit Barbituraten oder Äther festgestellt. Obgleich der Indolenz älterer Patienten Beachtung geschenkt wurde, stellte sich heraus, daß der postoperative Bedarf an Analgeticis sich nicht allein auf die Gruppe der jüngeren Patienten beschränkte. Allergien gegen Hemineurin wurden keine beobachtet.

Eine abschließende Übersicht gibt Abbildung 15.

Kurz zusammengefaßt kann über Hemineurin in der Anaesthesie gesagt werden, daß es seine Anwendung als Hypnoticum in den verschiedensten Kombinationen finden kann, sowohl mit lokalen oder allgemeinen Analgeticis, als auch allein in Verbindung mit Lachgas/Sauerstoff.

Abhängig von der Höhe der Dosierung kann es als Sedativum verwendet werden und somit auch als Praemedikation dienen. Es bewirkt einen Zustand der Indifferenz, indem der praeoperative Angst- und Spannungszustand aufgelöst wird, ohne eine neurovegetative Erregung zu verursachen.

Postoperative Unruhezustände (emergent delir) und Schlaflosigkeiten, die nicht durch Schmerzen bedingt sind, können wirksam behandelt werden.

Als nachteilig ist einerseits eine Hypersekretion von seiten des Tracheobronchialsystems und der Speicheldrüsen anzusehen, dem jedoch mit Hilfe von Atropin entgegengewirkt werden kann, andererseits der irritative Effekt an den Venenwänden, der wiederum durch eine weniger hochkonzentrierte Lösung (0,8 %) und somit einen höheren pH-Wert, gemindert werden kann.

7. Diskussion

Die Kombination seiner Eigenschaften als Sedativum, Hypnoticum und Antikonvulsivum eröffneten Hemineurin zuerst die Psychiatrie als Anwendungsgebiet.

Als Vitamin B₁-Abkömmling steht seine Eignung für die Behandlung des Delirium tremens im Vordergrund. Man darf hierbei seine besondere Rolle auf Grund seines biologischen Ursprungs annehmen, zumal nach neueren Erkenntnissen neurologische Komplikationen bei schwerem Alkoholismus (Encephalopathia WERNICKE) mit einer Störung des Vitamin B₁-Stoffwechsels in Zusammenhang gebracht werden (14). Der an Thiamin verarmte Stoffwechsel

des schlecht ernährten Alkoholikers ist unter gewissen Umständen nicht mehr in der Lage den zugeführten Alkohol, mangels Vitamin B₁ abzubauen, wobei hinzugefügt werden muß, daß konzentrierte alkoholische Getränke, außer Bier kein Aneurin enthalten (13). Es liegt demzufolge die Annahme nahe, daß SCTZ als Spaltprodukt des Vitamin B₁ auch in die cerebralen Stoffwechselstörungen beim Delirium tremens eingreift. Als Bestätigung dafür könnte die Verlaufsform unter der Behandlung mit Hemineurin angesehen werden. Bei angemessener Dosierung wird ein Fortschreiten des Deliriums nicht nur verhindert, sondern auch nach Beobachtung erfahrener Psychiater verkürzt (14, 16). Ebenso wurde der Übergang eines Praedelirs in ein Delirium, oder die Progredienz eines Deliriums in Richtung einer Encephalopathia WERNICKE nicht gesehen (14).

In den Anwendungsbereich von Äthandisulfonat gehören weiterhin Unruhe-, Angst-, Spannungszustände und Delirien jeder Genese. Seine antikonvulsive Wirkungskomponente läßt seine Eignung bei der Elektroschockbehandlung zu (9).

Seine Verwendungsmöglichkeiten in der Anaesthesiologie sollten noch intensiver geprüft werden. Durch das Fehlen einer analgetischen Eigenschaft scheidet es nach HUGUENARD (17) als Routinenarkotikum aus, da es eine diffizile Dosierung in Kombination mit lokalen oder allgemeinen Analgetica verlangt. Zweifellos kann darin wiederum ein Vorteil gesehen werden, weil die Dosen der Medikamente gegeneinander abgewogen werden können im Verhältnis zur Schmerzhaftigkeit und zum Ausmaß des Eingriffes (9, 19).

Bei schmerzlosen Eingriffen, die die Patienten in einen ausgesprochenen Angst- und Spannungszustand versetzen, wie z.B. Endoskopien, Laparoskopien, Herzkatheter u.dgl., erscheint Hemineurin als besonders geeignet; denn der gewünschte Zustand der Indifferenz wird nicht von der unerwünschten Atemdepression begleitet.

Das Fehlen einer ganglioplegischen Wirkung (19) gibt Hemineurin als Praemedikation den Vorzug, die unangenehmen Blutdruckabfälle intra operationem, insbesondere bei Hypertonikern zu vermeiden.

Die divergenten Untersuchungsergebnisse von HUGUENARD (17) und GABRIELSSON (15) sollten zu weiteren Überlegungen Anlaß geben. Ein echter Vergleich kann jetzt schon wegen der verschiedenen experimentellen Voraussetzungen nicht gezogen werden, da diese sich bei GABRIELSSON (15) fast ausschließlich auf Patienten höheren Alters und Knochenchirurgie beziehen, während bei

HUGUENARD (17) die Ausgangssituation der untersuchten Fälle variiert und detailliertere Angaben fehlen. Jedoch könnte auch ein Unterschied in der psychophysischen Struktur des jeweiligen Untersuchungsmaterials in Betracht gezogen werden.

Nach wie vor erscheint die Anwendung von Hemineurin in der Anaesthesiologie mit einer wirkungsvollen Analgesie kombiniert - gleichgültig ob peripher oder zentral - als sichere Narkoseform bei Risikopatienten, speziell in der geriatrischen Chirurgie.

Wie weit sein Antihistamineffekt (9) auf die Bronchialmuskulatur von praktischer Bedeutung ist, müßte einer genaueren Prüfung unterzogen werden. In diesem Zusammenhang wäre die Frage der Kombination mit Halothane in Erwägung zu ziehen, zumal Asthma bronchiale nicht selten mit Herzinsuffizienzen einhergeht, die wiederum höhere Konzentrationen von Halothane von seiten des Myocards nicht tolerieren.

Erfahrungen über seine Anwendungsmöglichkeiten in der Gynäkologie bzw. Geburtshilfe (19) sind bisher noch nicht veröffentlicht worden. Es liegt nahe, an einen Erfolg zu denken, da sowohl die Kontraktilität des Uterus, als auch die Atmung nicht beeinflußt wird.

Die Kombination von Hemineurin mit Fentanyl als Analgeticum ist noch unbekannt. Inwieweit ein Ersatz des Thiamins in der Synaptanalgesie durch Hemineurin möglich sein könnte, scheint noch ungeklärt zu sein.

Auf Grund seiner positiven Eigenschaften in Bezug auf Toxizität, Sauerstoffverbrauch, Elektrolythaushalt und seiner Wirkung auf die Nierenfunktion, erscheint die Vorstellung begründet, Hemineurin bei der chirurgischen Versorgung von Patienten in schwerem Schockzustand (nach vorangegangener Schockbehandlung) an Stelle von Barbituraten zu verwenden. Hierbei sei speziell an die Durchführung von Angiographien bzw. die operative Versorgung von Schädelhirntraumen mit erhöhter Krampfbereitschaft gedacht.

8. Zusammenfassung

Es wurde aus der Literatur über die Entstehung, Chemie, Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung von Äthandisulfonat - genannt Hemineurin - dem Thiazolanteil des Aneurins berichtet. Es wirkt sedativ, hypnotisch und antikonvulsiv über die reticuläre Substanz auf die Hirnrinde. - Seine Anwendungsgebiete betreffen die Psychiatrie - hier speziell die Behandlung des Delirium tremens mit allen Übergangsstadien - und die Anaesthesiologie.

In Verbindung mit peripheren oder allgemeinen Analgeticis wird ein echter narkotischer Effekt erzielt. Narkosen können mit und ohne endotrachealer Intubation bzw. Relaxation durchgeführt werden. Bei klinisch gebräuchlicher Dosierung tritt im allgemeinen weder eine Kreislauf- noch eine Atemdepression auf. Aus diesem Grunde erscheint es besonders geeignet in der geriatrischen Chirurgie und bei gewissen Risikofällen, sowohl als Praemedikation als auch als Hypnoticum in Kombination mit Analgeticis deren Dosierung der Schmerzhaftigkeit des Eingriffes angepaßt werden kann.

Als nachteilig erwies sich ein irritativer Effekt an den Venenwänden, der aber im Laufe der Entwicklung des Medikamentes wesentlich gemindert werden konnte. Nies- und Hustenreiz, sowie Prickeln in Nase und Rachen bei der Einleitung der Behandlung müssen als Nebenwirkungen angesehen werden. Allergien wurden in einem Prozentsatz beobachtet, der den anderer Medikamente nicht überstieg.

Äthandisulfonat oder SCTZ ist als Hemineurin - im deutschen Handel als Distraneurin bekannt.

Es ist als Infusion in einer 0,8 %igen Lösung zu 100 und 500 ml und Tabletten zu 0,5 g verfügbar (32).

Als Kontraindikation gelten Depressionen im Rahmen manisch-depressiver Psychiosen.

9. Literaturverzeichnis

- 1) Allgén, L.-G., Lindberg, U.H. and Ullberg, S.
Distribution in the Tissues and Metabolism of Heminevrin Di-[4-methyl-5-(β -chloroethylthiazol)-ethandisulphonate]
Nord. Psykiat. T. 27 (1963), 13
- 2) Asander, H.
Ambulatory Treatment of Alcoholics with Heminevrin
Svensk. Läkartidn. 59 (1962), 418
- 3) Berndt, H.
Aktuelles über Thiamin (Vitamin B₁)
Münch. Med. Wschr. 107 (1965), 1884 - 1888
- 4) Böcker, F.
Distraneurin bei Delirium tremens
Med. Welt 1 (1965), 63
- 5) Charonnat, R., Lechat, P. et Chareton, J.
zitiert nach Huguenard, P.
- 6) Charonnat, R., Lechat, P. et Chareton, J.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique. 1^{re} note.
Thérapie 12 (1957), 68
- 7) Charonnat, R., Lechat, P., Chareton, J. et Volat, P.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique.
2^e note. Toxicité.
Thérapie 12 (1957), 954
- 8) Charonnat, R., Lechat, P., Chareton, J. et Volat, P.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique.
3^e note. Action sur le système nerveux central.
Thérapie 13 (1958), 1
- 9) Congrès, XV^e Français D'Anesthésie Réanimation Rapports
(Toulouse - 4 an 7 Juin 1965)
Hemineurin
- 10) Delay, J. zitiert nach Congrès, XV^e Français
D'Anesthésie Réanimation Rapports (Toulouse - 4 an 7 Juin 1965)
Hemineurin

- 11) Dundee, J.W. zitiert nach Huguenard, P. und Gabrielsson, G.
- 12) Finnson, M. zitiert nach Salum, I.
- 13) Föllin, S. zitiert nach Osterman, E.
- 14) Fritschka, J. und Bergener, M.
Behandlung des Delirium tremens mit Chlormethiazol
Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964), 1632
- 15) Gabrielsson, G., Halldin, M., Palmer, B.
Heminevrin in intravenous Anaesthesia
Särtryck ur Opuscula Medica 4 (1961)
- 16) Giacobini, E. and Salum, I.
Treatment of Delirium Tremens
Acta Psychiat. Scand. 37 (1961), 198
- 17) Huguenard, P.
S.C.T.Z. (hemineurine, chlorethiazole)
Übersetzung der Arbeit aus Cah. Anesth. Vol. 7, No. 5 (1960)
- 18) Imai, Y., Suzuoki-Ziro and Kobata, A.
Metabolism of 4-Methyl-5- β -Hydroxy-Ethylthiazole-S³⁵ in Rats
J. Biochem. 48 (1960), 341
- 19) Laborit, H., Coirault, R., Damasio, R., Gaujard, R.,
Laborit, G. et Fabrizy, P.
Sur un type nouveau D'Anesthésie chirurgicale et sur l'emploi en thérapeutique d'un dépresseur du cortex cérébral (S.C.T.Z.)
Presse Med. 65 (1957), 1051 - 1054
- 20) Lechat, P.
Pharmakologie des Vitamin B₁
Wien. Klin. Wschr. 73 (1961), 42
- 21) Meyler, L.
Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln
Wien. 1956
- 22) Mouriquaud, G. zitiert nach Huguenard, P. und Svedin, C.-O.
- 23) Osterman, E., Bellander-Löfvenberg, S. and Lassenius, B.
S.C.T.Z., a New Sedative and Hypnotic Related to Thiamine
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 136, 34 (1959), 56

- 24) Raucoules, P., Lévêque, J. and Lévêque, M.
(Mont-de-Marsan)
Oral Administration of Hemineurin in the Treatment of Acute Complications of Alcoholism
Übersetzung der Arbeit aus J. Med. Bordeaux 137 (1960), 590
- 25) Royer, P., Collmart, M^{lle} Ch. and Rayel, L.
Hemineurin in the Treatment of Alcoholism
Übersetzung der Arbeit aus Rev. Alcoholisme (1958), 409
- 26) Salum, I.
Klinische Erfahrungen mit Hemineurin
Übersetzung der Arbeit aus Nord. Psykiat. T. 27 (1963), 20 - 51
- 27) Sattes, H.
Die Behandlung des Delirium tremens mit Distraneurin
Med. Klin. 38 (1964), 1515
- 28) Sattes, H.
Therapeutische Erfahrungen mit Distraneurin
Therapiewoche 14 (1964), 786
- 29) Singh, K., Lt. Col., M.B., B.S.; D.P.M.
Clinical Uses of SCTZ - A Preliminary Report
Amer. J. Psychiat. 116 (1960), 749
- 30) Stepp, W.
Antwort auf die Frage: Verschiedentlich wird in der Literatur angegeben, daß Vitamin B intravenös gefährlich sein kann. Stimmt das?
Münch. Med. Wschr. 96 (1954), 327
- 31) Svedin, C.-O.
Distraneurin - Eine chemisch-pharmakologische Übersicht. Deutsche Übersetzung
Sonderdruck aus Nord. Psykiat. T. 27 (1963), 1
- 32) Text for Astra-Hewlett's dosage-card (acknowledged by Med. Dpt., Dr. Svedin, dd. 8. XII. 1961) - Hemineurin
- 33) Trummert, W.
Antwort auf die Frage: Besteht die Möglichkeit der gleichzeitigen intravenösen Applikation von Strophantin mit Vitamin B₁-haltigen Präparaten?
Münch. Med. Wschr. 104 (1962), 1646

10. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1 Durchschnitts-MLD in mg/kg (langsame Infusion beim Kaninchen) (7)
- Abb. 2 Durchschnittliche rectale Temperatur bei Ratten nach oraler und intravenöser Gabe von SCTZ (8)
- Abb. 3 Hyperthermie durch Antigonococcenvaccin erzeugt in Kombination mit SCTZ (8)
- Abb. 4 Hyperthermie nach Dinitrophenol in Kombination mit SCTZ (8)
- Abb. 5 Aufzeichnung der Atmung beim Kaninchen (8)
- Abb. 6 Wirkung des Adrenalins, der Splanchnicusreizung, des Acetylcholins, der peripheren Vagusreizung auf den Blutdruck des narkotisierten Hundes vor und nach SCTZ (20)
- Abb. 7 Mortalität, Dauer und Komplikationen beim Delirium tremens während verschiedener therapeutischer Perioden (16)
- Abb. 8 Veränderungen der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdruckes, der rectalen Temperatur und des geistigen Zustandes eines Patienten im DT oral behandelt mit SCTZ (16)
- Abb. 9 Veränderungen der Pulsfrequenz, des Blutdruckes, rectalen Körpertemperatur, Tiefe des Schlafes und Pupillengröße bei einem Patienten im DT, behandelt mit einer SCTZ-Tropfinfusion (16)
- Abb. 10 Gesamtdosis (mg) von Hemineurin im Verhältnis zur Dauer der Operation (68 Fälle) (15)
- Abb. 11 Max. Atemfrequenz während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zum Ausgangswert (15)
- Abb. 12 Veränderungen der durchschnittlichen Blutdruckwerte während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zum Ausgangswert (15)
- Abb. 13 Veränderungen der Pulsfrequenz während der Einleitungsphase und während der Operation im Verhältnis zum Ausgangswert (15)
- Abb. 14 Veränderungen der Blutzuckerwerte in Prozenten im Verhältnis zum Nüchternwert (15)

Abb. 15 Untersuchung von 68 Fällen, nur mit Hemineurin-N₂O-Anaesthesie
behandelt (15)

Herrn Prof. Dr. R. Frey gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die freundliche Überlassung des Themas und der Literatur aus der Bibliothek des Institutes für Anaesthesiologie.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Kreuscher danke ich für seine stets aufgeschlossene und freundliche Art, mit der er mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand.

Herrn Kilian danke ich für sein freundliches Entgegenkommen bei der Anfertigung der Fotokopien.

Abb. 15 Untersuchung von 68 Fällen, nur mit Hemineurin-N₂O-Anaesthesie
behandelt (15)

Herrn Prof. Dr. R. Frey gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die freundliche Überlassung des Themas und der Literatur aus der Bibliothek des Institutes für Anaesthesiologie.

Herrn Priv. -Doz. Dr. H. Kreuscher danke ich für seine stets aufgeschlossene und freundliche Art, mit der er mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand.

Herrn Kilian danke ich für sein freundliches Entgegenkommen bei der Anfertigung der Fotokopien.

LEBENS LAUF

Am 25. April 1930 wurde ich, Elfriede Gutta Zuber, als Tochter des Internisten Dr. Otto Zuber und seiner Ehefrau Annemarie Zuber, geb. Sachse, in Reichenberg/Sud. geboren.

Nach Besuch von Volks-, Mittel- und Oberschule in Reichenberg, Zittau/i. Sa., Neubrandenburg und Wismar/Meckl. legte ich im Juni 1950 das Abitur ab.

Es folgte das Medizinstudium in Rostock und Heidelberg. 1955 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1959 das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an der Chirurgischen Universitätsklinik und Universitätsfrauenklinik Heidelberg, am Städtischen Krankenhaus Mannheim und Krankenhaus Eberbach/Neckar.

Nach meiner Approbation absolvierte ich meine zur Facharztausbildung für Anaesthesie notwendige interne und chirurgische Zeit am Krankenhaus Mosbach und Eberbach. Seit 1963 arbeite ich am Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz.

